

JP4500925

Title:
JP4500925

Abstract:

BEST AVAILABLE COPY

⑩日本国特許庁 (JP)

⑪特許出願公表

⑫公表特許公報 (A)

平4-500925

⑬Int. Cl.

B 01 J 19/00
A 61 K 9/14
31/43
31/55
31/55
31/56

識別記号

N
C

序内整理番号

6345-4C
7624-4C
7475-4C
7252-4C
7252-4C
7252-4C

審査請求 未請求

予備審査請求 有

部門(区分) 2 (1)

⑭公表 平成4年(1992)2月20日

(全 15 頁)

⑮発明の名称 反溶剤への沈澱を介する微細分化固体結晶性粉末

⑯特 願 平1-509713

⑰出 願 平1(1989)9月6日

⑯翻訳文提出日 平3(1991)3月26日

⑰国際出願 PCT/US89/03783

⑰国際公開番号 WO90/03782

⑰国際公開日 平2(1990)4月19日

優先権主張 ⑯1988年10月5日⑰米国(US)⑯253,849

⑮発明者 シュミット, ウィリアム・ジエイ

アメリカ合衆国ミシガン州49002、カラマズー、エディントン1407番

⑮出願人 ジ・アップジョン・カンパニー

アメリカ合衆国ミシガン州49001、カラマズー、ヘンリエッタ・ストリート301番

⑮代理人 弁理士 青山 蔦 外1名

⑮指定国 A T(広域特許), A U, B E(広域特許), C H(広域特許), D E(広域特許), D K, F I, F R(広域特許), G B(広域特許), H U, I T(広域特許), J P, K R, L U(広域特許), N L(広域特許), N O, S E(広域特許), S U, U S

請求の範囲

1. (1) 微細分化すべき固体を液状担体溶剤に溶解して噴射用

溶液を形成せしめ、次いで

(2) 工程(1)の該噴射用溶液を、固体を沈澱又は晶出させるの

に十分な量の反溶剤に添加することを特徴とする微細分化固体の

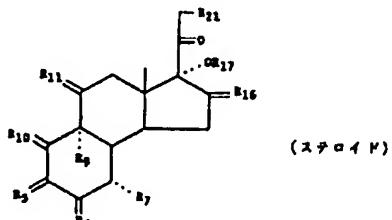
製法

2. 该固体が医薬上、農業上の化学品、商業的化学品、精密化学品、食品、写真化学品、染料、火薬、塗料、ギリマー又は化粧品である請求の範囲第1項記載の微細分化固体の製法。

3. 该固体が医薬品である請求の範囲第1項記載の微細分化固体の製法。

4. 该医薬品がステロイド、ベンゾジアゼピン、ベンシリシン、又はセファロスボリンである請求の範囲第3項記載の微細分化固体の製法。

5. 该医薬品が式:



[式中、

(A-1) $R_{11}H\alpha-R_{12}\cdots$: β -CH₂であり、ここに、 $R_{11}\cdots$

及び R_{12} は一緒になって-CH₂-CH₂-CO-CH=又は

-CH=CH-CO-CH=;

(A-2) R_{13} 及び R_{14} は一緒になって

=CH-CH=COH-CH=;

$R_{15}H\alpha-R_{16}\cdots$: β -Hであり、ここに、 $R_{15}\cdots$ は-H、-F又は

-CH₃;

R_{16} は-H又は-S-CO-CH₃;

R_{17} は-H、-F、-Cl又は-Br;

特表平4-500925 (2)

R₁₁は=O又は α -H: β -OH:

R₁₂は α -R₁₃: β -R₁₃であり、ここに、R₁₃は-H、

-OH又は-CH₃、及びここに、R₁₃は-H又は-CH₃、

但し、R₁₃又はR₁₃のうち一方は-H:

R₁₄は-H、-CO-R₁₅、ここに、R₁₅はC₁-C₆アルキル;

R₁₆は-C₆、-OH又は-O-CO-R₁₇、ここに、R₁₇は

C₁-C₆アルキル、但し、R₁₇が-OH及びR₁₇が-Hである場

合、2の基はアセトニドを形成し得る】

で示されるステロイドである請求の範囲第3項記載の微細分化固体の製法。

6. 该医薬品がトリアムシノロン・アセトニド、トリアムシノロン、デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、酢酸メチルブレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸イソフルブレドン、アルブラゾラム、トリアゾラム、ベニシリン、グリブリド、アンピシリン、イ

又は-C₆H₅である場合、R₁又はR₂の一方のみが-Hであり得るR₁-CO-NR₂R₃;

R₁がC₁-C₆アルキルであってR₁が-H又はC₁-C₆アルキルであるR₁-CO-O-R₂;

所望により1個若しくは2個の-H又は1個若しくは2個の-C₆H₅で置換されていてもよいベンゼン;

R₁が、同一又は異なり、-H又は-C₆H₅であるC(R₂)₂;

所望により1~3個の-C₆H₅で置換されていてもよいエタン;

所望により1~3個の-C₆H₅で置換されていてもよいエテン;

所望により1~4個の-C₆H₅で置換されていてもよいn₁が2~6であるCH₂-(CH₂)_n-CH₃;

フレオン;

CH₂-CN;

グライム及びそれらの混合物;

よりなる群から選択される請求の範囲第1項記載の微細分化固体の製法。

デプロフェン、スペクチノマイシン、エリスロマイシン、フルルビ

プロフェンおよびそれらの塩よりなる群から選択される請求の範囲

第3項記載の微細分化固体の製法。

7. 该液状固体溶剤が溶質およびその混合物を溶解できるいざれかの有機溶媒である請求の範囲第1項記載の微細分化固体の製法。

8. 该液状固体溶剤が、

R₁がC₁-C₆アルキル又は-C₆H₅であるR₁-OH;

R₂及びR₃が、同一又は異なり、C₁-C₆であり、但し、合計炭素原子数が6以下であり、及びここに、R₂及びR₃が一緒になって結合炭素原子と一緒にになって5~8個の原子より成る直鎖錠を形成し得るR₂-O-R₃;

R₄及びR₅が、同一又は異なり、-H又はC₁-C₆アルキルであり、但し、(1)R₄及びR₅は共には-Hにはなり得ず、及び(2)合計炭素原子数が6以下であるR₄-CO-R₅;

R₆が-H、-CH₃又は-C₆H₅であって、R₇及びR₈が同一又は異なり、-H、-CH₃又は-C₆H₅であり、但し、R₈が-C₆H₅

9. 该液状固体溶剤が、水、メタノール、エタノール、n-

及びイソプロパノール、i-、sec-及びtert-ブタノール、ベン

タノール、ヘキサノール、ヘプタノール、ベンジルアルコール、

THF、ジエチルエーテル、メチル-tert-ブチルエーテル、ホル

ムアミド、DMP、N₂ジメチルアセトアミド、アセトン、

メチルエチルケトン、ベンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、

シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ビリジン、塩化

メチレン、クロロカルム、四塩化炭素、クロロメタン、二塩化エチ

レン、塩化ブチル、トリクロロエチレン、1,1,2-トリクロロト

リフルオロエチジオキサン、クロロベンゼン、酢酸エチル、酢酸

ブチル、アセトニトリル、グライム、及びそれらの混合物よりなる

群から選択される請求の範囲第1項記載の微細分化固体の製法。

10. 该反溶剤が結露性液体である請求の範囲第1項記載の微細

分化固体の製法。

11. 该反溶剤が圧縮液化ガスである請求の範囲第1項記載の微

細分化固体の製法。

特表平4-500925 (3)

12. 該反溶剤が高密度窒素である請求の範囲第1項記載の微細分化固体の製法。

13. 該反溶剤が、二酸化炭素、エタン、エチレン、亜塩化窒素、フルオロキルム(CH_2F_2)、ジメチルエーテル、プロパン、ブタン、イソブタン、プロピレン、クロロトリフルオロメタン(CCl_2F_2)、六フッ化硫黄(SF_6)、プロモトリフルオロメタン(CBr_2F_2)、クロロジフルオロメタン(CHCl_2F_2)、ヘキサフルオロエタン、四フッ化炭素及びそれらの混合物よりなる群から選択される請求の範囲第1項記載の微細分化固体の製法。

14. 個々の液状固体溶剤におけるその固体についての熱和の約1～約100重量%の地点まで該固体を液状固体溶剤に溶解させる請求の範囲第1項記載の微細分化固体の製法。

15. 該液状固体溶剤が反溶剤と完全に混和する請求の範囲第1項記載の微細分化固体の製法。

16. 液状固体溶剤および反溶剤に溶解させた固体の流れを、該圧力容器中の成分流の混合に先立って、これらの成分流を該

フィルターに通すことによって遮断する請求の範囲第1項記載の微細分化固体の製法。

17. 噴射溶剤を反溶剤に連続的に添加し、微細分化固体を連続的に収集する請求の範囲第1項記載の微細分化固体の製法。

18. 噴射溶剤を反溶剤に添加し、微細分化固体をバッヂ法で収集する請求の範囲第1項記載の微細分化固体の製法。

19. 加熱、真空、強制的低圧不活性ガスまたはその組合せの適用によって、微細分化固体の収集を助力させる請求の範囲第1項記載の微細分化固体の製法。

20. (1) 微細分化すべき固体を液状固体溶剤に溶解して噴射用溶液を形成せしめ、

(2) 該噴射用溶液を該濾フィルターに通過させ、

(3) 反溶剤を該濾フィルターに通過させ、

(4) 工程(1)の該噴射用溶液を、該濾された圧力容器中の、該固体を沈殿又は晶出させるのに十分な容量の反溶剤に添加することを特徴とする液状微細分化固体の製法。

21. 該固体が医薬上、農業上の化学品、商業的化学品、精密度品、食品、写真化学品、染料、火薬、塗料、ギリマーまたは化粧品である請求の範囲第20項記載の微細分化固体の製法。

22. 該固体が医薬品である請求の範囲第20項記載の微細分化固体の製法。

23. 該液状固体溶剤が接着剤及びその混合物を溶解できるいすれかの有機又は水性溶媒である請求の範囲第20項記載の微細分化固体の製法。

24. 該液状固体溶剤が、
 R_1 が $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 又は $-\text{C}_3\text{H}_7$ である $\text{R}_1-\text{O}-\text{R}_2$ ；
 R_1 及び R_2 が、同一又は異なり、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ であり、但し、合計炭素原子数が6以下であり、及びここに、 R_1 及び R_2 が一緒になって結合酸素原子と一緒にになって5～8個の原子より成る複素環を形成し得る $\text{R}_1-\text{O}-\text{R}_2$ ；

R_1 及び R_2 が、同一又は異なり、 $-\text{H}$ 又は $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、アルキルであ

原子数が6以下である $\text{R}_1-\text{CO}-\text{R}_2$ ；

R_1 が $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 又は $-\text{C}_2\text{H}_5$ であって、 R_1 及び R_2 が同一又は異なり、 $-\text{CH}_3$ 又は $-\text{C}_2\text{H}_5$ である $\text{R}_1-\text{CO}-\text{NR}_1\text{R}_2$ ；

R_1 が $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、アルキルであって R_2 が $-\text{H}$ 又は $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、アルキルである $\text{R}_1-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_2$ ；

所望により1個若しくは2個の $-\text{H}$ 又は1個若しくは2個の $-\text{CH}_3$ で置換されていてもよいベンゼン；

R_1 が、同一又は異なり、 $-\text{H}$ 又は $-\text{C}_2\text{H}_5$ である $\text{R}_1-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_2$ ；

所望により1～3個の $-\text{C}_2\text{H}_5$ で置換されていてもよいエタン；

所望により1～3個の $-\text{C}_2\text{H}_5$ で置換されていてもよいエテン；

所望により1～4個の $-\text{C}_2\text{H}_5$ で置換されていてもよい n , m が2～6である $\text{CH}_3-\text{(CH}_2\text{)}_{\text{n}}-\text{CH}_3$ ；

フレオノン；

$\text{CH}_3-\text{C}_2\text{N}$ ；

グライム及びそれらの混合物；

よりなる群から選択される請求の範囲第20項記載の微細分化固体

特表平4-500925(4)

明細書

の製法。

25. 该反溶剤が、二酸化炭素、エタン、エチレン、亜酸化窒素、フルオロホルム(CF₃Cl)、ジメチルエーテル、プロパン、ブタン、イソブタン、プロピレン、クロロトリフルオロメタン(CCl₂F₃)、六氟化硫黄(SF₆)、プロモトリフルオロメタン(CBr₂F₃)、クロロジフルオロメタン(CHCl₂F)、ヘキサフルオロエタン、四氟化炭素及びそれらの混合物よりなる群から選択される請求の範囲第20項記載の微細分化固体の製法。

反溶剤への沈殿を介する微細分化固体結晶性粉末

発明の背景

1. 発明の分野

本発明は、微粉砕化若しくは反応した微粉操作の如き広範な化学的若しくは物理的処理なくしては、或は爆発性の危険な操作において、通常水性媒質に可溶化が困難であるか、又は再細分化が困難である医薬上及び技術上の化学品又は爆薬剤の如き微細分化固体粉末の製法に関する。さらに詳しくは、本発明は、そのプロセスが該固体の純粋な超臨界ガスへの溶解度自体によって限定されない下臨界又は超臨界ガスを含めた、微細分化固体の結晶性又はアモルファス状粉末の製法を提供するものである。

2. 用途技術の記載

通常は液状の反溶剤を、沈殿させるべき又は再細分化すべき固体の液状溶液に添加すること、又は沈殿させるべき又は再細分化すべ

き固体を含有する液状溶液を液状反溶剤へ添加することは、「均折」効果としばしば言われるよく知られた化学プラントの慣行手法である。カーター・オスマー (Kirk-Othmer) の「エンサイクロピーディア・オブ・ケミカル・テクノロジー (ENCYCLOPEDIA OF CHEMICAL TECHNOLOGY)」、第三版、7、ジョン・ウィリー・アンド・サン (John Wiley & Sons) 出版、(1979)、261頁、「結晶化 (Crystallization)」の章参照。

液状反溶剤に溶解させた固体溶液を比較的多容量の液状反溶剤に添加することは、制御された微細沈殿 (microprecipitation) として公知であり、現今の固体製品について商業的規模で行われる。

近年超臨界ガスを何種類かの固体に対するその溶解性効果に使用することも米国特許第4,263,253号(第1欄)で言及されている古い概念であるが、微粉末の製造に際し最近より興味深いものとなつた。超臨界流体技術を概説して、パウライティス・エム・イー・ラ (Paultitz, M. E. et al) は、「超臨界流体抽出 (Supercritical Fluid-Extraction)」、レビューズ・イン・ケミカル・エンジニア

リング (Rev. Chem. Eng.)、1 (2), (1983), 179~250頁、超臨界流体核生成を介する固体の粒径の再分布を記載している。タルコニス・ブイ・ジェイ (Takonis, V. J.) は、「粉砕困難な固体類の超臨界流体核生成 (Supercritical Fluid Nucleation of Difficult to Commute Solids)」、論文番号 1401、1984年11月にサンフランシスコでのAIChE年会に提出、その講題について展開している。

米国特許第4,582,731号には、再細分化すべき固体用の溶剤として超臨界流体を用い、次いで、その溶剤を低圧真空昇温気中に膨張させて、該圧化された超臨界ガスを固体から迅速に分離する微細分化固体の製法が記載されている。この発明の仕事は更にペターソン・アール・シイラ (Peterson, R. C. et al) による論文、「急速沈殿…超臨界流体溶液：薄いフィルム及び粉末の形成 (Rapid Precipitation…Supercritical Fluid Solutions: The Formation of Thin Films and Powders)」、ジャーナル・オブ・アメリカン・ソサイエティ (J. Am. Chem. Soc.), 108, 2100~2103

特表平4-500025(5)

(1986)に記載されている。超臨界流体抽出を製粉粉末に直接適用することは、ラーソン・ケイ・エイラ(Larson, K. A. et al)、「超臨界……溶質の評価(Evaluation of Supercritical……Industr)',バイオテク・プログ(BioTech, Prog.), 2(2), (1986年6月), 73~82頁、及び独立にロス・イーら(Lotb, E. et al)、「特性……超臨界ガス類(Properties……Supercritical Gases)」、インターナショナル・ジャーナル・オブ・ファルマシーティックス(Intl. J. Pharm.), 32, 265~267(1986)によって記載されている。

これらの全ての文献及び特許の記載は、それら全てが、微粉化または再分化されるべき固体化合物をまず適当な超臨界流体に溶解しなければならないことを教示する故に同様である。次いで、溶解された溶質を含有する超臨界流体を急速に膨脹(フラッシュ)させて固体から超臨界ガスを分離し、乾燥した微粉化粉末を回収する。

又、ペリヒテ・デル・ブンゼンゲゼルシャフト・フィール・フィ

れる。超臨界流体が溶液に溶解するにつれ、固体がそこから沈殿する。該GASプロセスを述べた講演が1988年11月29日、化学会議ニアリング白東国協会年会で行われている(ガス再結晶:超臨界流体に不溶性の化合物を再結晶させる新しいプロセス(Gas Recrystallization: A new Process to Recrystallize Compounds Insoluble in Supercritical Fluids):論文番号48c)。

前記に加え、以下の特許が前記背景技術の使用又は応用を説明するのに興味深いであろう。

米国特許第3981957号は、熱可塑性ポリマーを溶融して溶融体とし、該ポリマー溶融体を溶媒と混合し、空素の如き気体流と接触させつつ該ポリマー溶融体/溶剤混合物をノズルから放出することにより成る高密度ポリマー粉末の製法を開示している。超臨界溶剤又は超臨界反溶剤の使用についての言及はない。

米国特許第4012461号は、乾燥用ガスの存在にて、ポリマー・ストライーを微粒化して気化ゾーンに入れる工程を包含するポリマー粉末の製法を開示している。超臨界ガス反溶剤の使用について

ジカリッシュ・ヘマー(Ber. Bunsenges. Phys. Chem.), 88, 900(1984)には、超臨界ガスでの抽出によって、粗製レシチンのごとき複合体油状、ガム状又は他の高粘性天然物から揮発性成分をストリップし、不溶性物質を回収可能な粉末形態にて後に残すことが開示されている(米国特許第43674178号も参照)。この実験は、超臨界溶剤抽出操作全ての基礎を形成し、ここに、例えば、コーヒー(米国特許第4247570号)又はスパイス(米国特許第4123559号)の抽出における如く未抽出マスが有機性物質であってもよい。もし石炭を超臨界キシレン及びテトラリンの混合物で抽出すると、未溶解部分は有機性チャー及び無機性触物より成る粒状分である(米国特許第4192731号)。

同様ではあるが対立する製法が文献に記載されている。ケミカル・エンジニアリング(Chemical Engineering), 1989年7月、39頁参照。該製法は「ガス(GAS)」(gas-anti-solvent)(ガス-反溶剤)プロセスと呼ばれており、有機液状溶剤に溶解させた溶質の予め混合した容器に超臨界流体を添加することによって行わ

る。超臨界流体が溶液に溶解するにつれ、固体がそこから沈殿す

る。該GASプロセスを述べた講演が1988年11月29日、化学会議ニアリング白東国協会年会で行われている(ガス再結晶:超臨界流体に不溶性の化合物を再結晶させる新しいプロセス(Gas Recrystallization: A new Process to Recrystallize Compounds Insoluble in Supercritical Fluids):論文番号48c)。

前記に加え、以下の特許が前記背景技術の使用又は応用を説明するのに興味深いであろう。

米国特許第4124607号は、ステロールを有機溶剤に溶解し、統いて該有機溶剤を加熱又は減圧によって除去することによる、溶解困難な可溶性ステロールの溶出物質を発酵培地とする方法を開示している。

米国特許第4263253号は、超臨界条件下で非減圧固体をガスに溶解し、次いで、得られた溶液を減圧フィルターに通して該溶流体ガス/固体混合物を得ることによる、固体、例えば製剤有効成分の減菌方法を開示している。

これらの前記製法は、微粉化又は再分化すべき溶質の溶液を通常の液状溶剤中に添加し、次いで、この溶液を圧縮致化ガス等固気又は超臨界ガス等圧気付することを包含し、該ガスは実質的に固体として微粉化又は再分化すべき固体についての反溶剤又は非溶剤である本発明の製法とは異なる。さらに、1989年7月のケミカル・エンジニアリング(Chemical Engineering)に記載されているGASプロセスを除き、超臨界又は液化ガスの使用を含む前記製

特表平4-500925 (6)

法は、超臨界ガス雰囲気で可溶な固体にその適用が限定される。しかししながら、多くの医薬上、農業上の化学品、商業的化学品、精密化学品、食品、写真化学品、染料、火薬、塗料、ポリマー又は化粧品及び更に細分化される必要がある他の固体材料は、二酸化炭素、亜酸化窒素、エチレン、フルオロキルト等のごとき通常かつ合理的価格の超臨界ガス溶剤に非常に溶けるのではない。

本製法発明は、難細分化しなければならない固体、特に、多量の固体を作成する為の通常の超臨界又は液化ガス状溶剤に十分には溶解しない固体、例えば、医薬上、農業上の化学品、商業的化学品、精密化学品、食品、写真化学品、染料、火薬、塗料、ポリマー又は化粧品の処理の問題に対し解決を与えることを意図する。

発明の要約

(1) 難細分化すべき固体を液状粗体溶剤に溶解して噴射用溶液を形成せしめ、次いで

(2) 工程(1)の該噴射用溶液を、固体を沈殿又は晶出させるのに十分な容量の反応剤に添加することを特徴とする難細分化固体の

できるほとんどすべての固体物質を包含する。使用できる固体は、例えば、医薬上、農業上の化学品、商業的化学品、精密化学品、食品、写真化学品、染料、火薬、塗料、ポリマー又は化粧品を包含する。該固体は製剤(高方錠調剤薬及び一般医薬品双方)であるのが好ましい。該製剤はステロイド、ベンゾジアゼピン、ペニシリン、又はセファロスボリンであるのが好ましい。好ましいステロイドは

チャートA:

[チャートA中、

(A-1) $R_{1,0}$ は α - $R_{1,0,1}$ 又は β - CH_2 であり、ここに、 $R_{1,0,1}$ 及び $R_{1,0,2}$ は一緒にになって $-CH_2-CH_2-CO-CH-$ 又は $-CH=CH-CO-CH=$;

(A-2) $R_{1,0}$ 及び $R_{1,0,2}$ は一緒にになって

$-CH_2-CH-CO-H-CH=$;

$R_{1,0}$ は α - $R_{1,0,1}$ 又は β -Hであり、ここに、 $R_{1,0,1}$ は-H、-F又は $-CH_2$;

$R_{1,0}$ は-H又は $-S-CO-CH_2$;

製法を示す。

又、(1) 難細分化すべき固体を液状粗体溶剤に溶解して噴射用溶液を形成せしめ、

(2) 該噴射用溶液を濾過フィルターに通過させ、

(3) 反応剤を濾過フィルターに通過させ、

(4) 工程(1)の該噴射用溶液を、被覆された圧力容器中の、該固体を沈殿又は晶出させるのに十分な容量の反応剤に添加することを特徴とする難細分化固体の製法を示す。

図面の簡単な説明

第1図は本発明の製法を操作するのに用いることができる典型的な装置の概略平面図およびブロック記号図である。

発明の詳細な記載

本発明は、「圧縮ガスからの難細分化」またはより簡単には「ガス難細分化」と言う難細分化固体の製法である。

本発明の製法で使用できる難細分化すべき固体は、固体状態にて再細分化される必要がある、及びいくらかの液状粗体溶剤中に溶解

$R_{1,0}$ は-H、-F、-Cl又は-Br;

$R_{1,0,1}$ は-O又は α -H、 β -OH;

$R_{1,0,2}$ は α - $R_{1,0,1}$ 又は β - $R_{1,0,1}$ であり、ここに、 $R_{1,0,1}$ は-H、-OH又は $-CH_2$ 、及びここに、 $R_{1,0,2}$ は-H又は $-CH_2$ 、但し、 $R_{1,0,1}$ 又は $R_{1,0,2}$ のうち一方は-H;

$R_{1,0,3}$ は-H、 $-CO-R_{1,0,1}$ 、ここに、 $R_{1,0,1}$ はC₁-C₁₂アルキル;

$R_{1,0,4}$ は-CO、-OH又は-O-CO-R_{1,0,1}、ここに、 $R_{1,0,1}$ はC₁-C₁₂アルキル、但し、 $R_{1,0,1}$ が-OH及び $R_{1,0,1}$ が-Hである場合、2の基はアセトニドを形成し得る]

に記載したものである。

製剤の例はトリアミンノロン、アセトニド、トリアミンノロン、デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、酢酸メチルブレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸メチルシプロゲステロン、酢酸イソフルブレドン、アルブラゾラム、トリアゾラム、ペニシリン、グリブリド、アンピシリン、イブブ

特表平4-500925(7)

ロフェン、スペクチノマイシン、エリスロマイシン、フルビブロフェンおよびそれらの塩を包含する。

商業的化学品の例は、ナイロン、ポリスチレン、安息香酸、ベンゼンヘキサクロライド及びパラフィンワックスを包含する。精密化品の例はクエン酸、グロロベンゼンジン及びベンゾフェノンを包含する。食品の例はココア及び粉末化ミルクを包含する。火薬の例はプラスチック火薬、トリニトロトルエン(TNT)及び他の軍需品を包含する。農業上化学品の例は除草剤及び殺虫剤を包含する。

微細分化すべき固体は、適当な液状固体溶剤に溶解させる。該液状固体溶剤は微細分化すべき固体を溶解するその能力、反溶剤とのその混和性、毒性、価格及び他の因子に基づいて選択する。該液状固体溶剤に溶解した固体の導られた溶液は噴射溶液と呼ばれる。

該液状固体溶剤は、微細分化すべき固体がかなり溶解可能な通常の液状溶剤(室温条件)である。加えて、該液状溶剤は少なくとも不完全ながら反溶剤との混和性を有するものでなければならない。殆どの有機溶剤は殆どの反溶剤に少なくとも不完全ながら混和する。

は異なる溶解特性を有するからである。むしろ、各固体はそれ独自の好みの液状固体を有するであろう。通常の液状固体溶剤は：

R_1 がC₁—C₆アルキル又は α -CH₂—である式 R_1-OH のアルコール；

R_1 及び R_2 が、同一又は異なり、C₁—C₆であり、但し、合計炭素原子数が6以下C₁—C₆であり、 R_1 及び R_2 が一緒にになって結合炭素原子と一緒にになって5~8個の原子より成る複素環を形成し得る式 R_1-O-R_2 のエーテル；

R_1 及び R_2 が、同一又は異なり、—H又はC₁—C₆であり、但し、 R_1 は共には—Hにはなり得ず、(2)合計炭素原子数が6以下である式 R_1-CO-R_2 のケトン；

R_1 が—H、—CH₂又は—C₁H₂であって、 R_1 及び R_2 が同一又は異なり、—H、—CH₂又は—C₁H₂であり、但し、 R_1 が—CH₂又は—C₁H₂である場合、 R_1 又は R_2 の一方のみが—Hであり得る式 $R_1-CO-NR_2R_3$ のアミド；

R_1 がC₁—C₆アルキルであって R_2 が—H又はC₁—C₆アルキル

水は反溶剤たる二酸化炭素に僅かに溶解するに過ぎず、エタンにはより溶解性が低く、従って、水は液状固体溶剤として使用できるが、噴射溶液に対する反溶剤の比は、過剰の微細分化固体溶剤が未溶解で残る水溶化相の形成を防止する為に非常に高く維持しなければならない。

一般に、液状固体溶剤は、微細分化すべき固体の溶解度、用いる反溶剤との混和性、低毒性、かなり高い揮発性、蒸発に対する非腐食性、及び噴射容易の為のかなりの低粘度について選択する。当業者に公知の如く、各個々の固体につき、容易に決定できる以下の好みの液状固体溶剤があることが理解されよう。微細分化すべきずの個々の固体用の好みの液状固体溶剤も前記基準に適合し、又、微細化されるべき個々の固体につき、微細分化固体製品において許容される粒度、結晶形態、及び低残存溶媒レベルを与える。適当な液状固体溶剤は溶質及びその混合物を溶解できるいざれの有機溶剤も包含する。

一般に、好みしない液状固体溶剤がある。何故ならば、各固体

である式 $R_1-CO-O-R_2$ のエーテル；

所望により1個若しくは2個の—H又は1個若しくは2個の—CH₂で置換されていてもよいベンゼンの如き芳香族化合物；

R_1 が、同一又は異なり、—H又は—CH₂である式C₁(R_1)₂のメタシ型化合物；

所望により1~3個の—CH₂で置換されていてもよいエタン；

所望により1~3個の—CH₂で置換されていてもよいエテン；

所望により1~4個の—CH₂で置換されていてもよいn₁が2~6である式 $CH_3-(CH_2)_{n_1}-CH_3$ の溴化水素；フレオノン；

CH_3-CN ；グラウム及びそれらの混合物；

を包含する。特別の液状固体溶剤はメタノール、エタノール、 α -及び β -イソブロバノール、 α -、 β -、 γ -及 δ -イソブタノール、ベンタノール、ヘキサノール、ヘプタノール、ベンジルアルコール、THF、ジエチルエーテル、 α -テル-tert-ブチルエーテル、ホルムアミド、DMF、N、N-ジメチルアセトアミド、アセトン、メチルエチルケトン、ベンタノン、ヘキサノン、ヘプタノン、オクタノン、

特許平4-500925 (8)

シクロヘンタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ビリジン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロメタン、二塩化エチレン、塩化ブチル、トリクロロエチレン、1,1,2-トリクロロトリフルオロエタンジオキサン、クロロベンゼン、酢酸エチル、酢酸ブチル、アセトニトリル、グライム、及びそれらの混合物を包含する。

用いるべき反応剤はいくつかの因子に基づいて選択し、そのうち最も重要なものの1つは微細分化すべき純粋な固体の反応剤への溶解度及び液状固体溶剤の反応剤への高溶解度である。選択反応剤は価格を最小化し、製品収率を最大化し、毒性を最小化するよう、及び正しい結晶形態を生成し、結晶性固体から容易に除去され、それが微細分化すべき固体についての最適反応剤であることを他の実験的特徴に基づいて選択する。選択反応剤はプロセスの間に選択する圧力及び温度の範囲にわたり担体液状溶剤と少なくとも不完全ながら、好みしくは完全に混和するものとする。

反応剤とは純粋な気体の臨界温度と等しいか又はそれを超える温

度、純粋な気体の臨界圧力と等しいか又はそれを超える圧力で存在する気体をいう。従って、反応剤なる語は超臨界液体、圧縮液化ガスおよび高密度蒸気 (dense vapor) を含む。微細化させるべき固体につき小さな平衡溶解度を示す反応剤を選択する故に、該反応剤は該プロセスにおいては溶剤である。いずれの固体化合物の反応剤への溶解度も超臨界液体の温度及び圧力 ($T \approx T_c$ かつ $P \approx P_c$) 双方の閾値であるので、微細分化固体の最適収率は、反応剤の温度又は圧力いかれかを調節することによって達成される。低い液体温度は低い溶解度に好適であることは公知である。かくして、反応剤の温度が該反応剤の臨界温度未満であるが、圧力が選択した作動温度における気体の対応する臨界圧を超えるれば、該プロセスは良好な結果を伴って実行し得る。これらの条件下、超臨界液体は圧縮液化ガスと呼ばれ、時々、近臨界 (near-critical) 液体という (約 $0.8 T_c < T < T_c$ 且つ $P > P_c$)。熱力学的には、この範囲は液体状態である。さらに、反応剤がインプリンジメント (impingement) 噴射溶剤流に急速にはぶれできず、従って液状固体溶剤を急速に可

溶化できない故に、反応剤が高密度蒸気相 ($T < T_c$ 且つ $P < P_c$) にあるが、例えれば、噴射溶波は低圧蒸気 ($T < T_c$) 又は低圧ガス ($T > T_c$) 中へ噴出させることにより満足される微細分化固体を生じないときは、一般に十分ではないにせよ、該プロセスは弱く。

反応剤は超臨界液体、圧縮液化ガスおよび高密度蒸気を包含する。使用可能な反応剤は二塩化炭素、エタン、エチレン、亜塩化炭素、フルオロホルム (CF_3)、ジメチルエーテル、プロパン、ブタン、イソブタン、プロピレン、クロロトリフルオロメタン ($CClF_3$)、六フッ化硫黄 (SF_6)、プロモトリフルオロメタン (CF_3Cl)、クロロジフルオロメタン ($CHClF_2$)、ヘキサフルオロエタン、四フッ化炭素及びそれらの混合物を包含する。

好みしい反応剤は二塩化炭素、エタン、エチレン及び $CClF_3$ であり；より好みしいのは二塩化炭素である。

微細分化すべき固体を液状固体溶剤に溶解して噴射溶波を形成せしめ、これは通常、噴射溶波が維持されるべき温度において、液状固体溶剤へ僅かに飽和未満の濃度の固体よりもなる。この温度は、過

常、作業の便宜の理由で、実温 (20~25°) が選択されるが、所望ならば、噴射溶波は室温を超えるか又はそれ未満に調節又は維持できる。室温以外を使用する理由は、より高い又は低い温度において固体に液状固体溶剤への高い溶解度を付与し、かくして、微細分化固体製品形成の速度を改善すること、又は、噴射溶剤温度が最終的に生産される微細分化固体の粒径、結晶形態又は晶癖、残存溶剤量、又は他の物理特性に影響することを含む。液状固体溶剤は固体 (ここでは溶質) で飽和し得るが、一般には、僅かに飽和未満の噴射溶波を噴射するのが好みしい。と言うのは、この条件は多孔性フィルター、チャックバルブ、及びそれを通って噴射溶波が反応剤に噴射される前に流動するその他のプロセス装置の詰まりを最小化するからである。

次いで、プロセス条件下超臨界液体、液化圧縮ガス又は高密度蒸気である比較的大容量の反応剤に噴射溶波を添加する。操作の常法において、圧縮された反応剤を含有する操作されたオートクレーブに噴射溶波をポンプで送入する。噴射溶波 (溶解された固体を含

特表平4-500325(8)

有する液状固体溶剤)が反溶剤に接触すると、二方向は數の通常プロセスによって、該噴射浴液に反溶剤が急速に浸透する。該固体の溶解度は、液状固体溶剤におけるよりも反溶剤においてかなり低いので、溶解された固体は、接触がなされた後まもなく、反溶剤/液状固体溶剤混合物から沈殿する。該接触、混合、及び沈殿は早い時間スケールで起こるので、該固体は小さく、微細な粒子として該混合物から沈殿する。該接触が(液状固体溶剤/溶解された浴液浴液の規定容量に反溶剤をゆっくりと添加することによって達成され得るであろうごとく)、ゆっくりと行われると、過度的に行われる結晶成長に利用できる良好な溶解時間の増大のため、粒径のより大きな沈殿固体が形成されることが期待されるであろう。緩慢な結晶化は一般に急速なよりも大きな結晶を生成する。

所定量の噴射浴液を反溶剤に添加した後、沈殿した微細分化固体(生成物)を加压反溶剤ラフィネートから分離しなければならない。このラフィネートは、典型的には、2~10重量%の液状固体溶剤を含有する殆ど反溶剤の均質混合物である。かくして、該ラフィネ

表面張力効果を有する通常の液体溶剤の通過速度とは反対に、小粒子の充填床を通しての急速通過に特に従順である。この通過の点において、超臨界液体微細沈殿は、特に水を常圧の如く通常の反溶剤として用いる場合の通常の液体微細沈殿では通常觀察されない急速通過速度の利点を提供する。

本発明の製法は連続加工態様で実施するのが好ましい。この場合において、反溶剤及び噴射浴液を沈殿チャンバーに強制的に入れ、通過されたラフィネートは、チャンバー圧力が実質的に絶対的に一定であるように調節された速度で、バスケット通過孔の下流側からチャンバーを出る。液状固体溶剤に溶解した十分な固体浴質が、通過バスケットに生成物固体が満ちたことが知れるように添加されると、純粋な反溶剤が操作圧にて沈殿チャンバーに絶続的に流入し及びそこから流出して、混和可能な固体浴剤を含有する反溶剤で沈殿チャンバーをフラッシュする間、噴射浴液の流入流動を一時的に停止する。該滞留容量の純粋な反溶剤を強制的にチャンバーに通した後、反溶剤の下流方向への排出が繼續する間、反溶剤流入口を閉じ

ートがなお微細分化固体生成物と接触している間の加工で通過する全ての操作温度及び圧力で、液状固体溶剤は反溶剤と混和すべきことが重要である。液状固体溶剤富化第二相をラフィネート中に形成させるまでに温度、圧力、又は組成が達すると、微細分化固体生成物はこの相に選択的に再溶解し、微細分化固体状態で回収可能とはならないだろう。二相のガス又は液体の形成(第三相は固相)は、微細分化固体が両相に僅かに溶解するに過ぎないならば、該混合物において許容され得る。

微細分化固体生成物の収集は該固体を該通過操作で分離することによって便宜に行われる。未だ十分な操作圧下にある間に、沈殿チャンバーの底部に位置する微多孔性バスケットフィルターに反溶剤/液状固体溶剤/微細分化固体沈殿の混合物を通過させる。微細分化固体生成物は、沈殿チャンバーの底部から清澄な滤液として出液される前に、収集固体のベッド及び筛フィルターを通して容易に反溶剤ラフィネートが通過する間にバスケットフィルターによって保持される。反溶剤の低粘度および低表面張力は、元来高い粘度及び

表面張力効果を有する通常の液体溶剤の通過速度とは反対に、小粒子の充填床を通しての急速通過に特に従順である。この通過の点において、超臨界液体微細沈殿は、特に水を常圧の如く通常の反溶剤として用いる場合の通常の液体微細沈殿では通常觀察されない急速通過速度の利点を提供する。

通過バスケットの下流側からの流出流を記さないバッチ式微細沈殿操作において、生成物収集バスケットの完全充填に加えて他の因子が微細沈殿プロセスの理論的限界に影響する。典型的には、沈殿チャンバーに液状固体溶剤が蓄積するに従い、液状固体溶剤/反溶剤の混合物における微細分化生成物の溶解度は、かなりの量の所望の生成物がラフィネートに溶解し、従って通過バスケット集合体に収集されない時点まで増大するという事実によって該バッチ式操作

特表平4-500925 (10)

は削除される。更に、バッテ式微細沈殿を行う為に吸引管を屈曲して強制的に沈殿チャンバーに入るにつれ、チャンバー内の圧力は階段的に増大し、装置に対する最大許容圧力操作限界を超えないようにバッテ操作の終止を要するであろう。

圧抜き及び微細分化生成物固体の収集の他の合理的な方法がバッテ式又は連続式プロセス操作いずれでも考えられるが、本発のプロセス効果は、良好な液状固体溶剤に溶解した固体と反溶剤との接触が有用且つ有利な特性を有する単離可能な微細分化固体生成物を生じさせることにあるので、それ自体が本発明の範囲を限定するものではない。1の係る別法収集法は混合及び沈殿チャンバー内の混合過バケット中に固体生成物を収集するものではなく、微細沈殿生成物/反溶剤スラリーを出口チャネルに通すものであり、該チャネルは2の別の通過/収集装置に分岐し、適当にバルブを配置して、1の収集バケット装置を降圧し空にできる一方、他は連続的に沈殿される生成物固体を収集する如きものである。この方法では、収集した生成物を他に移すために、混合チャンバーにて、混合

及び沈殿操作を断続的に停止する必要はなく、常に連続的な反溶剤微細沈殿プロセスを実行し得る。

使用可能な条件は、固々の液状固体溶剤における固体についての飽和の約1～約100%の程度まで当該固体が当該液状固体溶剤に溶解するというものであり；好みいのは約50～約95%、より好みいのは約70～約95%である。

望むならば、任意に、オートクレーブ(1)に至るラインで(0.2ミクロン平均ダサイズフィルターのごとき)滅菌フィルター装置を使用することによって、該プロセスを滅菌条件下で操作して微細分化液状結晶性又は粉末化生成物を連続的に得ることができる。例えば、溶解した溶質/固体溶剤溶液は、各成分溶解及びガス泡を滅菌圧力容器(1)中で混合するに先立ち、その溶液を溶液供給タンク(3)から滅菌フィルター(14)を通り、ガス貯蔵タンク(7)からの圧縮液化ガスまたは組合せガスを滅菌フィルター(15)に通すことによって滅菌液化することができる。

定義および約束

以下の定義及び説明は明細書及び請求の範囲を含めた本出願を頼全体を通じて用いる用語についてのものである。

定義

全ての温度は氏度単位である。

THFとはテトラヒドロフランをいう。

DMPとはジメチルカルムアミドをいう。

CO₂とは二酸化炭素をいう。

ラフィネットとは、反溶剤に溶解した液状固体溶剤を含有して形成された溶液又は混合物で、溶解した固体(溶質)を殆ど又は全く含まないものをいう。

医薬とは处方箋調合剤及び一般医薬品双方をいい、共に含める。医薬上許容されるととは、薬理学的/毒物学的見地から患者に許容され得る、及び組成、处方、安定性、患者許容性及び生体内利用率に関する物理的/化学的見地から製薬化学者に許容され得る特性及び/又は物質をいう。

溶剤剤を用いる場合、用いる溶剤の比は容量/容量(%)である。

る。

溶剤中への固体の溶解度を用いる場合、溶剤に対する固体の比は重量/容量(%)である。

用語	P, T, 条件	正確な熱力学的状態
超臨界液体	T > T _{crit} 且つ P > P _{crit}	液体
圧縮液化ガス	T < T _{crit} 且つ P > P _{crit}	液体
高密度蒸気	T < T _{crit} 且つ P < P _{crit}	気体(蒸気)

実施例

当業者ならば、更に技巧を競らすことなく、これまでの記載を用いて本発明を最大限に実施することができる。以下の詳細な実施例は種々の化合物の調製方法及び/又は本発明の種々の製法の実行方法を記載するものであり、単に例示的なものであって、これまでの暗示を限定するものでは斯じてない。当業者ならば反応体並びに反応の条件及び技術双方の手技から適当な反応を適当地認識するであろう。

実施例1 バッテ式結晶化

特表平4-500925 (11)

トリアミンノロン・アセトニド6.5gのTHF 140mL中浴液を調製する。

独立に、第1回を参照し、ダイアフラムコンプレッサーによって2リットルのオートクレーブ(1)に24°の二酸化炭素を満たし、オートクレーブ中の液体を100パールまで圧縮する。次いで、液体エレメント(2)を作動開始する(電源は図示せず)。50mL容器(3)にTHF/トリアミンノロン・アセトニド浴液を満たす。時刻0にて、高圧計量ポンプを作動開始し、これにより該THF/ステロイド浴液を攪拌した二酸化炭素に7mL/分の速度で供給し始める。5・1/2分後、THF/ステロイド浴液39mLを供給し、計量ポンプをしばらく作動停止する。追加容器により多量のTHF/ステロイド浴液を再度満たし、計量ポンプを再度作動開始させる。12・1/2分後、該追加容器を再度ほとんど空となり、そこで計量ポンプを作動停止する。トリアミンノロン・アセトニド合計4.0gをオートクレーブに送る。含まれる二酸化炭素/THF高圧液体混合物をオートクレーブの底部バルブ(5)を通してゆっくりと排出す

ることによって、該オートクレーブ(1)中の圧力をゆっくりと解放する(フラッシュしたガスは大気に排出した)。次いで、該オートクレーブに液状二酸化炭素を再充填し、容器を60パールまで加圧し、10分間保持し、次いで、圧力を底部バルブ(5)から解放することによって洗浄を結晶に適用する。次いで、筐体(2)を作動停止する。再度、二酸化炭素を底部バルブ(5)を通して排出する。次いで、オートクレーブの頂部(8)を外し、フィルターパスケット(9)を取り出す。約1グラムの微細な白色粉末はフィルターパスケットの側面に固着し、底部10-1クロンフィルターブレード(10)の殆どを覆層にて覆う。

検量した光学顕微鏡で該粉末を調べると、個々の粒子の粒度は10-1クロン未満で、少しが20-30ミクロン程度の大きさである。

実施例2 連続的微細沈殿

これは好ましい操作目標である。かなり大量の生成物がロット当たりで得られる。

飽和下噴射浴液は、トリアミンノロン・アセトニド8.0gを20~25°でTHF 250mLに溶解することによって調製される。次いで、2200 RPMで攪拌しながら、油浴バケット付きの所定位置に収めたオートクレーブ(1)をコンプレッサー(11)によってCO₂で110パールまで加圧し、49°まで加熱する。追加の容器(3)にトリアミンノロン・アセトニド/THF噴射浴液250mLを満たす。次いで、オートクレーブの底部バルブ(5)を開き、逆圧レギュレーター(12)によってオートクレーブの圧力を110~111パールにて一定に維持しながら、CO₂を入れ、底部から排出する。

約30mL/分の定常速度で純粋な二酸化炭素を流動させつつ、高圧計量ポンプ(4)を作動開始し、20~25°のTHF/トリアミンノロン・アセトニド噴射浴液を6.8mL/分の一定速度でオートクレーブ(1)に導入する。約2.30mLの噴出浴液を連続的に流動する二酸化炭素0.90kgに添加するまで噴射を繼續する。次いで、噴射浴液の添加を停止するが、約0.2kgの49°、110パールの

純粋な二酸化炭素をオートクレーブチャンバー及び収集した固体生成物を通して流動させ、残存THFのチャンバーをバージする。

次いで、二酸化炭素流入口を閉じるが、圧力が常圧まで低下するまで、二酸化炭素排出をオートクレーブの底部から続ける。オートクレーブを開け、バケットフィルター集合体を取り出す。収集チャンバーはトリアミンノロン・アセトニドを微細白色乾燥粉末7.05gとして含有し、これは88重量%の回収に対応する。微細沈殿させた生成物の平均粒径は、検量した光学顕微鏡によると約5~10ミクロンである。

チャート A

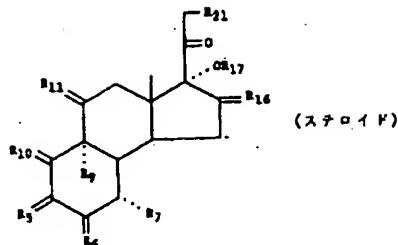
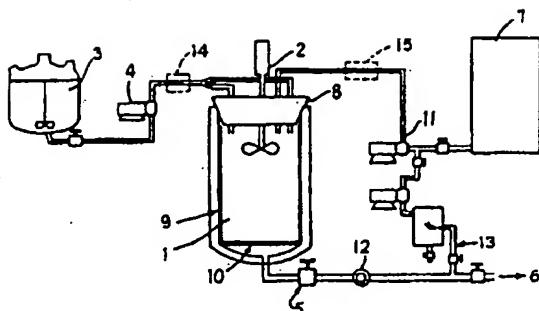


FIG. 1



補正書の翻訳文提出書

(特許法第184条の8)

請求の範囲

平成3年3月26日

特許庁長官 聞

1. 特許出願の表示

PCT/US89/03783

2. 発明の名前

反溶剤への沈殿を介する微細分化固体結晶性粉末

3. 特許出願人

名称 リ・アップジョン・カンパニー

4. 代理人

住所 大阪府大阪市中央区城見2丁目1番61号

ツイン21 MIDタワー内

氏名 井端士(6214) 青山 雄



5. 補正書の提出年月日

1990年11月6日

6. 添付書類の目録

(1)補正書の翻訳文

1. (1) 微細分化すべき固体を液状固体溶剤に溶解して噴射用

溶液を形成せしめ、次いで

(2) 该噴射用溶液を、固体を沈殿又は晶出させるのに十分な容
量の反溶剤に添加することにより、ここに、該反溶剤が超臨界流体、圧縮液化ガス又は高密度瓦気で
あることを特徴とする微細分化固体の製法2. 该固体が医薬上、農業上の化学品、商業的化学品、精密化
品、食品、写真化学品、染料、火薬、塗料、ボリマー又は化粧品で
ある請求の範囲第1項記載の製法。

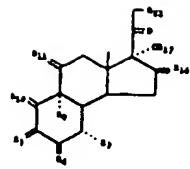
3. 该固体が医薬品である請求の範囲第1項記載の製法。

4. 该医薬品がステロイド、ベンゾジアゼピン、ベニシリン、又
はセファロスボリンである請求の範囲第3項記載の製法。

5. 该医薬品が式:



1通



〔式中、

R₁は α -R₁...: β -CH₂であって、R₁...及びR₂は一緒になって-CH₂-CH₂-CO-CH=又は-CH=CH-CO-CH=であるか、或はR₁...及びR₂は一緒になって-CH-CH-COH-CH=であるかのいずれかであり；
R₁はH: H、 α -F: β -H又は α -CH₃: β -H；
R₂はH又は-S-CO-CH₃；
R₃はH、F、Cl又はBr；
R₄は-O又は α -H: β -OH；
R₅はH: H、 α -OH: β -H、 α -CH₃: β -H又は α -H: β -CH₃；

特表平4-500925 (13)

R₆はH又は-CO-(C₁-C₆アルキル)；及びR₇はC₆-OH又は-O-CO-(C₁-C₆アルキル)を意味する]

で示されるステロイド又はR₆が α -OH: β -HであってR₇がHである場合はそのアセトニドである請求の範囲第3項記載の製法。

6. 该医薬品がトリアミシンロン、アセトニド、トリアムシンロン、デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、酢酸メルブレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸メロキシプロゲステロン、酢酸イソフルブレドン、アルブタゾン、トリアゾラム、ベニシリン、グリブリド、アンビシリン、イブプロフェン、スペクチノマイシン、エリスロマイシン、フルルビプロフェンおよびそれらの塩から選択される請求の範囲第3項記載の製法。

7. 该液状担体溶剤が溶質を溶解できる有機溶剤である前記請求の範囲いずれか1項記載の製法。

8. 该液状担体溶剤が、

C₁-C₆アルカノール；

ベンジルアルコール；

R₆及びR₇が、同一又は異なり、C₁-C₆であり、但し、合計

炭素原子数が6以下であるR₆-O-R₇又はR₆-CO-R₇；

5~8個の環原子よりなる環状エーテル；

C₁-C₆アルカナール；

R₆、R₇及びR₈が、同一又は異なり、H、CH₃又はC₂H₅であり、但しR₆がCH₃又はC₂H₅である場合、R₆及びR₇は共にはHでないR₆-CO-NR₇R₈；

R₉がC₁-C₆アルキルであってR₉がH又はC₁-C₆アルキルであるR₉-CO-O-R₁₀；

ベンゼン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、トルエン又はキシレン；

所望により1~4個のC₁で置換されていてもよいメタン；

所望により1~3個のC₁で置換されていてもよいエタン；

所望により1~3個のC₁で置換されていてもよいエタン；

所望により1~4個のC₁で置換されていてもよいC₁-C₆アルカン；

フレオン；

CH₃CN；

グライム；及びそれらの混合物；

から選択される前記請求の範囲いずれか1項記載の製法。

9. 该液状担体溶剤が、水、C₁-C₆アルカノール、ベンジルアルコール、THF、ジエチルエーテル、メチル-tert-ブチルエーテル、キルムアシF、DMF、N₂N-ジメチルアセトアミド、アセトニン、メチルエチルケトン、ベンタシン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ビリジン、塩化メチレン、クロロカルム、四塩化炭素、クロロメタン、二塩化エチレン、塩化ブチル、トリクロロエチレン、1,1,2-トリクロロトリフルオロエタン、ジオキサン、クロロベンゼン、酢酸エチル、酢酸ブチル、アセトニトリル、グライム、及びそれらの混合

特表平4-500925 (14)

地から選ばれる現役選手の範囲に限られる現役選手。

10. 酸反応剤が、二酸化炭素、エタン、エチレン、亜硫酸化窒素、
 CH_2F_2 、ジメチルエーテル、プロパン、ブタン、イソブタン、ブ
 ロピレン、 CCl_4F_2 、 SF_6 、 CBrF_3 、 CHCl_2F_2 、ヘキサフ
 ルオロエタン、四フッ化炭素及びそれらの混合物から選択される前
 記請求の範囲いずれか1項記載の製法。

11. 该団体を1~100重量%迄のレベルまで該波状粗体構
成に溶解させる前記請求の範囲にいずれか1項記載の製法。

〔2〕該複状固体溶剤及び該反溶剤が完全に混和する前記請求の範囲いずれか1項記載の製法。

13. 各々を該菌フィルターに通すことによって該溶液および該反溶剤を滅菌し、次いで、滅菌した圧力容器中で該滅菌した溶液及び滅菌した反溶剤を混合することよりなる前記請求の範囲いづれか

14. 该噴射溶液を該反応剤に連続的に添加し、微細分化固体を連続的に収集する前記請求の範囲いずれか1項記載の製法。

111. DOCUMENTS REFERENCED TO OR RELATIVELY UNPUBLISHED FROM THE SECOND SHEET		
Category	Name of document, with indication, where appropriate, of the relevant reference	Reference number(s)
X	GB. A. 899667 (GLAXO LAB. LTD) 27 June 1982 see the whole document	1-3, 7-9, 14- 16, 18
X	US. A. 4044126 (CODE et al.) 21 August 1977 see column 7, 8, examples 7, 8	1-11, 13-15, 18
A	-----	10-25
A	Chemical Abstracts, vol. 108, no. 16, 13 June 1980, (Columbus, Ohio, US), D.W. Watson et al.: "Formation of fine particles in supercritical fluid aqueous systems", see page 613, abstract 2109244 & Mater. Lett. 1987, 6(1-2), 31-3	-----

特表平4-500925 (15)

四庫全書

US 8303783
SA 30967

Subsequent to the initial family interview relating to the patient disappearance cited in the aforementioned handwritten notes report, the parents are represented by the Community Protection Office (CPO) Office of the Department of Justice. The Community Protection Office is an in-house Office for those circumstances which, in the opinion of the Minister of Justice,

Period (months) when to draw sample	Production date	Power supply connection	Production date
DE-A- 2621974	15-12-77	None	
FR-A- 2560988	01-07-88	EP-A- 0275796 FR-A- 2634397 JP-A- 6324033	27-07-83 26-01-90 06-10-83
GB-A- 839667		None	
US-A- 4044125	23-08-77	GB-A- 1429184 AT-A, B 352773 AT-B- 3481135 AU-B- 471577 AU-A- 5466073 BE-A- 931733 CA-A- 934733 DE-A, C 2370113 FR-A, B 2162981 JP-A, B, C 9091901 LU-A- 67463 NL-A- 7305438 SE-A- 3399642 US-A- 4149823 US-B- 4414309	24-03-76 25-10-79 25-01-79 29-04-78 24-10-74 15-10-73 15-10-73 31-10-73 16-12-74 20-02-74 09-07-73 13-10-73 27-02-78 21-12-81 08-11-81

特表平4-500925

式中、

R_1, R_2 及び R_3 は β -CH₃ であって、 R_1, R_2 及び R_3 は一緒にになって $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2$ 又は

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ であるか、又は R_1, R_2 及び R_3 は一緒にになって $=\text{CH}-\text{CH}=\text{COH}-\text{CH}_2$ であるかのいずれかであり； R_4 は H、H、 α -F、 β -H 又は α -CH₃； β -H；

R_5 は H 又は $-\text{S}-\text{CO}-\text{CH}_2$ ；

R_6 は H、F、Cl 又は Br；

R_7 は =O 又は α -H； β -CH₃；

R_8 は H、 α -OH； β -H、 α -CH₂； β -H 又は α -H； β -CH₃；

R_9 は H 又は $-\text{CO}-\text{(C}_1-\text{C}_2\text{アルキル)}$ ； 及び

R_{10} は C₁、-O- 又は $-\text{O}-\text{CO}-\text{(C}_1-\text{C}_2\text{アルキル)}$ 、

但し、 R_9 が α -OH； β -H であって R_8 が H である場合には、この 2 つの基、アセトニドを形成してもよい。)

で示されるステロイドである請求の範囲第 3 項記載の製法。

5. 医薬品かトリアムシノロン、アセトニド、トリアムシノロン、デキサメチゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、酢酸メチルプレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、酢酸メドロキシプロゲスチロロン、酢酸イソフルブレドン、アルブラゾラム、トリアゾラム、ベニシリソ、グリブリド、アンビシリソ、イブプロフェン、スペクタノマイシン、エリスロマイシン、フルルビドロフェンおよびそれらの塩から選択される請求の範囲第 2 項記載の製法。

6. 固状固体が化合物を溶解できる有機溶剤である請求の範囲第 1 項記載の製法。

7. 固状固体が有機溶剤を溶解される請求の範囲第 7 項記載の製法。

$C_1-\text{C}_2\text{アルカノール}$ ；

ベンジルアルコール；

R₁ 及び R₂ が、同一又は異なり、C₁-C₂アルキルであり、但し、合計炭素数

子数が 6 以下であり、又、R₁ 及び R₂ が一緒にになって、それらが結合する結合基子と共に 5 ～ 8 族の複素環を形成してもよい。R₃ は O-R₄；

R₅ は H、C₁ 又は C₂H₃ であり、R₆ 及び R₇ が、同一又は異なり、H、C₁ 又は C₂H₃ であり、但し、R₆ が C₁H₃ 又は C₂H₅ である場合、R₅ 及び R₆ の 1 つだけが H であることができる。R₇ は =CO-NR₈R₉；

R₈ が C₁、-C₂アルキルであって R₉ が H 又は C₁-C₂アルキルである R₇ は =CO-O-R₁₀；

所定により 1 または 2 個の C₁ または 1 または 2 個の C₂H₃ で置換されていてもよいベンゼン；

R₁₁ が、同一又は異なって H または C₁H₃ である (R₁₁)₂；

所定により 1 ～ 3 個の C₁ で置換されていてもよいエタン；

所定により 1 ～ 3 個の C₂H₃ で置換されていてもよいエチエン；

O₂ が、所定により 1 ～ 4 個の C₁ で置換されていてもよい CH₂- (CH₂)_n

-CH₂；

フレオノン；

CH₂CN；

グラウム； 及びそれらの置換物；

から選択される請求の範囲第 6 項記載の製法。

且、液状液体溶剤が、メタノール、エタノール、ル-及びイソプロパノール、ル-、tert-及びUtert-ブタノール、ベンタノール、ヘキサノール、ヘプタノール、ベンジルアルコール、THF、ジエチルエーテル、メチル-tert-ブチルニーテル、ホルムアミド、DNF、K、N-ジメチルアセトアミド、アセトソ、メチルニカルケトン、ベンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルニン、キシレン、ビリジン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、クロニメタン、二塩化エチレン、塩化ブチル、トリクロロエチレン、等。

1. 2-トリクロコトリフルオロエタン、ジオキサン、クロロベンゼン、酢酸エチル、酢酸ブチル、アセトニトリル、グラム、及びそれらの混合物から選択される請求の範囲第 7 項記載の製法。

2. 该固体を 1 ～ 100 重量% のシベルまで該状固体溶剤に溶解させる請求の範囲第 1 項記載の製法。

3. 固状固体を直接剤と完全に接触する請求の範囲第 1 項記載の製法。

4. 噴射溶剤を直接剤に選択的に接触し、表面分化固体を選択的に吸引する請求の範囲第 1 項記載の製法。

5. 噴射溶剤を直接剤に添加し、表面分化固体をバッキ浴で吸引する請求の範囲第 1 項記載の製法。

6. 表面分化固体の吸引を、熱、真空、強制的低圧不活性ガス又はその組合せの適用によって補助する請求の範囲第 1 項記載の製法。

7. (1) 表面分化すべき固体を直接剤に溶剤で溶解して噴射溶媒を形成せしめ、

(2) 噴射溶媒を試験フィルターに通し、

(3) 二塩化鉄、エタン、エチレン、亜硝化炭素、CH₂F₂、ジメチルエーテル、プロパン、ブタン、イソブタン、プロピレン、CCl₄F₂、SF₆、CBrF₃、CHCl₂F₂、ヘキサフルオロエタン、四フッ化炭素及びそれらの混合物から選択される反応剤を試験フィルターに通し、

(4) 二段(2)の噴射溶媒を、固体を直接又は吸引させるのに十分な量の、二段(3)の反応剤に添加することにより、

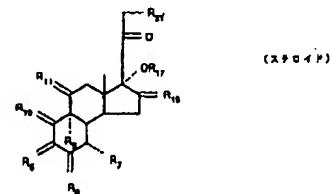
ここに、表面分化固体が、医薬上、農業上の化学品、医薬的化学品、精密化学品、高純度化学品、染料、火薬、ポリマー又は化粧品原料であるものと質的に同じ純度であることを付記する医薬上、農業上の化学品、医薬的化学品、精密化学品、食品、医薬化学品、肥料、火薬、ポリマー又は化粧品から選択される 30 ミクロン以下の未分化固体の製法。

8. 固体が医薬品である請求の範囲に 1 ～ 4 項記載の製法。

9. 医薬品がステロイド、ベンゾジアゼピン、ペニシリソ、又はセタロス

ポリンである請求の範囲第 1 ～ 5 項記載の製法。

10. 医薬品が式：



式中、

R_{12} は α -R₁₃ は β -CH₃ であって、R₁₃ 及び R₁₄ は一緒にになって $-\text{CH}_2-$

$-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2$ 又は

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2$ であるか、又は R₁₃ 及び R₁₄ は一緒にになって $=\text{CH}-$

$=\text{CH}-\text{COH}-\text{CH}_2$ であるかのいずれかであり； R₁₅ は H、H、 α -F、 β -H 又は α -CH₃； β -H；

R₁₆ は H 又は $-\text{S}-\text{CO}-\text{CH}_2$ ；

R₁₇ は H、F、Cl 又は Br；

R₁₈ は =O 又は α -H； β -OH；

R₁₉ は H、 α -OH； β -H、 α -CH₂； β -H 又は α -H； β -CH₃；

R₂₀ は =H 又は α -CH₃； β -H；

R₂₁ は H 又は $-\text{CO}-\text{(C}_1-\text{C}_2\text{アルキル)}$ ； 及び

R₂₂ は C₁、-O-H 又は $-\text{O}-\text{CO}-\text{(C}_1-\text{C}_2\text{アルキル)}$ 、

但し、R₂₁ が α -OH； β -H であって R₂₂ が H である場合には、この 2 つの基、アセトニドを形成してもよい。)

で示されるステロイドである請求の範囲第 16 項記載の製法。

11. 医薬品がトリアムシノロン、アセトニド、トリアムシノロン、デキサメチゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、酢酸メチルプレドニゾロン、ヒドロ

特表平4-500925

コルチゾン、脂肪ヒドロコルチゾン、酢酸メドロキシプロゲステロン、脂肪イソフルブレドン、アルブラゾラム、トリアゾラム、ベニシリン、グリブリド、アンピシリン、イブプロフェン、スペクチノマイシン、エリスロマイシン、フルルビプロフェンおよびそれらの塩から選択される請求の範囲第16項記載の製法。

19. 脂肪塩基が母質を溶解できる有機溶剤である請求の範囲第14項記載の製法。

20. 脂肪塩基が、

C_1 ~ C_6 アルカノール；

ベンジルアルコール；

R_1 及び R_2 が、同一又は異なり、 C_1 ~ C_6 アルキルであり、但し、合計炭素原子数が6以下であり、又、 R_1 及び R_2 が一緒にあって、それらが結合する静止原子と共に5~8員の環状環を形成してもよい R_1 ~ O ~ R_2 ；

R_3 及び R_4 が、同一又は異なり、H又は C_1 ~ C_6 アルキルであり、但し、 R_3 、 R_4 及び R_5 は共にHとなることができ、又、合計炭素原子数が6以下である R_3 ~ C ~ O ~ R_4 ；

R_5 が、H、 CH_3 又は C_2H_5 であり、 R_6 及び R_7 が、同一又は異なり、H、 C_1 ~ C_6 又は C_7H_8 であり、但し、 R_6 が CH_3 又は C_2H_5 である場合、 R_6 及び R_7 の1つだけがHであることができる R_5 ~ CO ~ NR_6R_7 ；

R_8 が C_1 ~ C_6 アルキルであって R_9 がH又は C_1 ~ C_6 アルキルである R_8 ~ C ~ O ~ R_9 ；

所定により1または2個の C_6 または1または2個の CH_3 で置換されていてもよいベンゼン；

R_{10} が、同一又は異なって日または C_6 である $(R_{10})_n$ ；

所定により1~3個の C_6 で置換されていてもよいエタン；

所定により1~3個の C_6 で置換されていてもよいエテン；

n が、所定により1~4個の C_6 で置換されていてもよい CH_3 ~ $-(CH_2)_n$ ；

$-(CH_2)_n$ ；

フラン；

CH_3CN ；

グラム；及びそれらの混合物；

から選択される請求の範囲第19項記載の製法。

21. 固状固体溶剤が、メタノール、エタノール、 n -及びイソプロパノール、 o -、 sec -及び $tert$ -ブタノール、ベンタノール、ヘキサノール、ヘプタノール、ベンジルアルコール、THF、ジエチルエーテル、メチル- $tert$ -ブチルエーテル、ホルムアミド、DMP、N,N-ジメチルアセトアミド、アセトン、メチルニチルケトン、ベンゼン、ヘキサン、ヘブタン、オクタン、シクロヘンタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ビリジン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロメタン、二塩化エチレン、塩化ブチル、トリクロロエチレン、1,1,2-トリクロロトリフルオロエタン、ジオキサン、クロロベンゼン、酢酸エチル、酢酸ブチル、アセトニトリル、グラム、及びそれらの混合物から選択される請求の範囲第20項記載の製法。

22. 低分子を1~100重量%範囲のレベルまで該状固体溶剤に溶解させる請求の範囲第14項記載の製法。

23. 試状固体溶剤が反応剤と完全に混和する請求の範囲第14項記載の製法。

24. 塩射液剤を反応剤に過剰的に添加し、微細分化固体を逐漸的に収集する請求の範囲第14項記載の製法。

25. 塩射液剤を反応剤に添加し、微細分化固体をバッヂ法で収集する請求の範囲第14項記載の製法。

26. 微細分化固体の収集を、熱、真空、強制的低圧不活性ガス又はその組合せの適用によって補助する請求の範囲第14項記載の製法。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.